



TITLE:

Three-dimensional evaluation of subclinical extension of extramammary Paget's disease: Visualization of histological border and its comparison to clinical border(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Murata, Teruasa

CITATION:

Murata, Teruasa. Three-dimensional evaluation of subclinical extension of extramammary Paget's disease: Visualization of histological border and its comparison to clinical border. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20245>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-03-22に公開

京都大学	博士 (医学)	氏 名	村田 光麻
論文題目	Three-dimensional evaluation of subclinical extension of extramammary Paget' s disease: Visualization of histological border and its comparison to clinical border (乳房外パジェット病における潜在的腫瘍進展の三次元的解析:組織学的境界の可視化とその臨床的境界との比較検討)		
(論文内容の要旨)			
【はじめに】			
乳房外パジェット病 (Extramammary Paget' s disease: EMPD) は高齢者の外陰部に生じる皮膚悪性腫瘍であり、術後局所再発率・潜在的腫瘍の進展距離・多中心的な腫瘍細胞の分布の有無など、意見の相違が多く存在する。また、潜在的腫瘍進展がどのような病変部に局在するのか全く不明である。これらの議論の根底には、腫瘍細胞 (Paget 細胞) がどのような分布で、肉眼的境界を逸脱するのかについての知識の不足がある。その解明には、組織学的な境界線と肉眼的な境界線の直接比較が望まれる。二光子励起顕微鏡は、生体サンプルの深部を三次元的に観察できる蛍光顕微鏡の一種である。観察深度の不足から、ヒト皮膚疾患への応用は乏しいが、近年開発された組織透明化法は、観察深度の向上と、組織全体の蛍光免疫染色を可能とする。そこで、本研究では、組織透明化と二光子励起顕微鏡とを用いて Paget 細胞の分布を可視化し、その形・位置を肉眼的境界線のそれと比較検討した。			
【結果】			
1. 境界線の同定法の確立			
始めに、肉眼的境界線・組織学的境界線を同一のサンプル内で同定する方法を確立した。EMPD 患者において、視診による肉眼的境界線の決定後に、ダーモスコピーで観察すると、メラニン色素の増減が病変部のみに同定された。切除後のサンプルでも、同様の所見が得られ、切除後に肉眼的境界を同定することが可能となった。次に、切除後のサンプルを、組織透明化法とサイトケラチン 7(CK7)による蛍光免疫染色の後に二光子励起顕微鏡で観察したところ、病変部のみで CK7 強陽性の Paget 細胞が同定され、組織学的境界線が可視化された。			
2. 肉眼的・組織学的境界線の形・位置の比較			
確立された方法を用い、19 人の EMPD 患者から得られた 23 個の切除サンプルについて、肉眼的・組織学的境界線の形・位置を比較検討した。21 個のサンプル (Category 1)は、術前評価にて潜在的腫瘍進展が同定されなかった部位から採取し、残り 2 個のサンプル(Category 2)は、術前評価にて潜在的腫瘍進展が同定された部位から採取した。			
2-1.衛星病変パターン・多中心的パターン			
Category 1 内の 18/21 のサンプルでは、多角形の連続的な組織学的境界線が同定され、その形・位置は肉眼的境界線と殆ど同一であった。2/21 のサンプルでは、Paget 細胞は肉眼的境界線から離れた外側に、小さな細胞集塊が同定され、ダーモスコピー像では同じ位置に色素の変化を認めず、潜在的に進展した衛星病巣と判断した(衛星病変パターン)。1/21 のサンプルでは、臨床的に離れた 2 つの病変が存在し、それらの病変の組織学的境界線は肉眼的境界線と一致し、多中心的発生を示唆した(多中心的パターン)。			

<p>2-2.連続的分布パターン</p> <p>Category 2 の 2 サンプルでは、組織学的境界線は肉眼的境界よりも明らかに外側に存在していた。従来の二次元的組織学的評価では、それら潜在的進展部位の Paget 細胞は孤立性に分布している像が観察された。一方、二光子励起顕微鏡による三次元的組織学的評価では、Paget 細胞は互いに近接して分布している像が観察され、連続的分布パターンの潜在的腫瘍進展と考えられた。</p> <p>2-3. 潜在的腫瘍進展を伴う部分の臨床的特徴</p> <p>最後に、潜在的腫瘍進展が同定された 4 個のサンプルの、病変の肉眼的特徴を検討した。メラニン色素の増減・紅斑の有無により 4 パターンに分類したところ、4 個のサンプルはいずれも、紅斑を伴う低色素斑の外側に存在していた。</p> <p>【おわりに】</p> <p>以上の結果から、従来提唱されてきた、高度に不規則な組織学的境界は、少なくとも高頻度で存在するわけではないことが明らかになった。この知見から、臨床的・組織学的な意見の相違について、新たな角度から考察可能になった。今後、さらなる検討により、EMPD の適切な手術治療の確立が期待される。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>本研究は、皮膚悪性腫瘍の一種である乳房外パジェット病における、腫瘍細胞の進展様式パターンを明らかにした。まず、切除サンプルを用いて、腫瘍の肉眼的境界及び組織学的境界を同一条件で同定・比較する手法を、それぞれダーモスコピー、及び組織透明化法と二光子顕微鏡を用いることで確立した。この手法を用い、腫瘍細胞の進展様式には、①基本的に互いに近接したまま連続的に表皮内を進展・拡大するパターンを取り、肉眼的境界と組織学的境界は一致すること。②この基本的パターンに加え、微小病巣形成を伴う衛星病巣パターンを取る潜在的腫瘍進展様式が存在すること。③基本的パターンを取りながらも、腫瘍細胞数が少ないために、肉眼的な変化を生じず、潜在的腫瘍進展を形成する例が存在すること。以上の、少なくとも 3 種類のパターンが存在することを明らかにした。さらに、以上で同定された潜在的腫瘍進展は、紅斑を伴う低色素斑の周囲に限局していることを見出し、紅斑を伴う低色素斑が潜在的腫瘍進展の存在を示唆する重要な肉眼的特徴である可能性を示した。</p> <p>以上の研究は乳房外パジェット病における腫瘍細胞進展機序の解明に貢献し、乳房外パジェット病の手術治療の最適化に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 2 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
--